

薬剤紹介

Nitroglycerin テーブ

伊東春樹* 谷口興一*

はじめに

硝酸薬の歴史は古く100年以上前に遡る。1826年に Bralard によって合成された amylnitrite は、1867年 Brunton が狭心症に瀉血が有効なことにヒントを得て、始めて狭心症に応用した。代表的硝酸薬である nitroglycerin は1846年 Sobrero によって合成され、1876年有名な Nobel により工業目的に使用されたが、狭心症治療に用いられるようになったのは Murrell (1879)に始まる¹⁾。それ以後、硝酸化合物は狭心症の特効薬として汎用されたが、その薬理学的研究は Krantzらが NO₂ が作用基であることをつきとめた1950年頃から始まり²⁾、isosorbide dinitrate (ISDN) が合成された。このように硝酸薬は非常に古い歴史を持つ薬物であるが、現在でも nitroglycerin と isosorbide dinitrate は狭心発作に対する第一選択の薬剤として多用されている。最近、従来からあった舌下錠や経口薬に加えて、軟膏・貼付薬・徐放剤・静注薬など新しい剤型が開発され、投与方法も多様化してきた。

一方、最近の Drug Delivery System の進歩には目ざましいものがあり、本邦でも独自に nitroglycerin テーブ (NT-1) が開発され、臨床に供される運びとなった。硝酸薬のテーブ製剤としてはすでに isosorbide dinitrate のテーブ (フランドールテーブ) があるが、その効果には多少差があるので本欄で紹介することとした。

I) 薬理

1) 薬物力学

Nitroglycerin (NTG) は消化管、皮膚、口腔粘

膜などから吸収される。舌下投与では4分以内に最高血中濃度が得られ半減期は1-3分である。腸管から吸収された NTG は、肝を通過する際 glutathione-S-transferylase (GSH), or ganic nitrate reductase (ONR) により速やかに代謝され活性を失う (図1)。このように NTG は肝の first pass effect が大きいので、薬効を持続させるために各種の剤型の工夫がされるようになった。

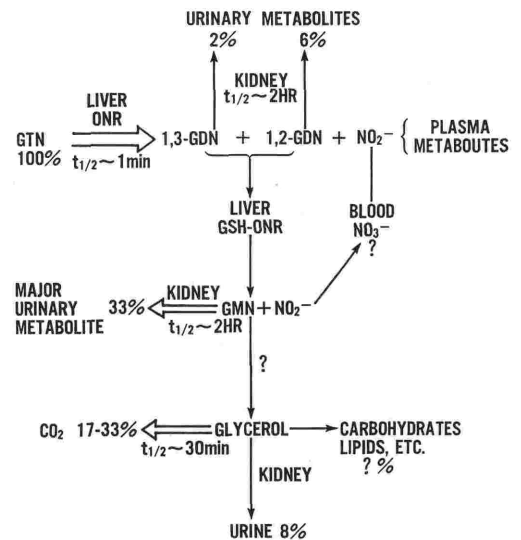


図1 Nitroglycerin (GTN) の代謝排泄経路を示す。肝での first pass effect が大である。GND: Glyceryl di-nitrate, GMN: Glyceryl mono-nitrate, GSH: Glutathione, ONR: Organic nitrate reductase. (Needleman, P.: Organic nitrate metabolism. Annual review of pharmacology and toxicology. Ed. by Elliott, H. W., George, R. and Okun, R. pp. 81-93, Annual Reviews INC., Polo Alto, CA, 1976. から引用.)

*東京医科歯科大学医学部第二内科

2) 作用機序と心血管系への作用

Nitroglycerin の作用機序については未だ不明な点もあるが、血管運動神経系を介さずに平滑筋の興奮-収縮連関の主役である Ca 動態に関与して血管平滑筋を弛緩させると考えられている^{3,4)}。その機序としては、Ca の細胞内動態または細胞外への放出過程への影響が考えられているが、直接作用なのか c-GMP の増加などを介するのか詳細は不明である。いずれにせよ臨床的には、NTG は血管拡張薬の代表的薬物であり、その心血管動態に対する作用としては、A) 冠血管拡張作用および側副血行の改善・心筋内血流分布の改善などによる心筋への酸素供給の改善、B) 前負荷・後負荷軽減作用およびそれらによる心筋酸素需要の軽減、の2点に要約できる。

狭心症に対して、このいずれの作用機序が主体となり効果を奏するかは議論のあるところであるが、現在では安静狭心症に対しては冠血管拡張作用が、労作狭心症に対しては心筋酸素需要の軽減が主たる奏効機序であろうと考えられている。

II) 剤型ならびに特徴

Nitroglycerin テープ (ニチバン, 日本化薬, 大鵬薬品工業の共同開発, 開発コード: NT-1) は nitroglycerin 軟膏より適用が簡便で持続性に優れた剤型として、5 cm×10 cm のポリオレフィンのフィルムに 1 cm² あたり 0.1 mg の nitroglycerin を含有する特殊ゴム系粘着剤を塗布したものである。これにより TTS-NTG, MDD-NG, Nitro-Dur など、現在臨床治研中の他の貼付薬より放出率が高くなっている。また、保存については開封後でも開封部を折曲げておけば、数カ月間の室温保存に耐える安定した製剤である。

Nitroglycerin をテープ製剤としたことによる利点としては、①肝を通過せずに体循環に薬物が入るので不活化されない、②安定した血中濃度が長時間維持できる、③用量の選択が自由であり、特に副作用出現時には剥せば速やかに血中濃度は低下する、④軟膏より取扱が簡便である、などがある。第 I 相試験によれば最高血中濃度は貼付後 2 時間で得られ、12 時間後においてもピーク時の 3 分の 1 以上の濃度が得られた⁵⁾。

III) 適応・用法・用量

硝酸薬の具体的な適応としては、1) 狭心発作の寛解ならびに予防、2) 急性心筋梗塞における減負荷療法や血圧の調節、3) 急性および慢性心不全に対する血管拡張療法、などがある。

1) 硝酸薬は、狭心症に対しては労作性および安静時狭心症いずれにも第一選択となる。狭心発作の寛解には NTG や ISDN の舌下投与が適しており、狭心発作の重積状態には静注薬も用いられている。しかし、発作の予防には有効血中濃度が長時間維持できる軟膏・貼付薬が有効である。虚血性心疾患の運動耐容能に関しても、nitroglycerin テープは有効であり、心電図 ST 低下開始時間を延長させる⁶⁾。本薬剤の狭心症予防のための投与方法としては 1 回 5 mg, 1 日 2 回投与で開始し、頭痛などに注意しながら増量するのが妥当と考えられる。各投与量における累積改善率は 5 mg が 34.7%, 10 mg が 55.8%, 15 mg が 80.6%, 20 mg が 85.3% との報告があり⁷⁾、一方、運動耐容能からみた投与量と薬効の関係では野田らの報告があるが⁸⁾、これによれば 5 mg と 10 mg には運動耐容能に関しては有意の差はなく、5 mg でも十分な抗労作狭心症効果が期待できるとされている。

他の薬剤との比較試験の成績として、isosorbide dinitrate 徐放剤 (ニトロール R) との二重盲検比較試験では改善度は nitroglycerin テープが 48.7%, ニトロール R が 52.9% と両薬剤間に有意差はなく、副作用発現率はそれぞれ 14.3%, 29.6% とテープのほうが少なかった。また、isosorbide dinitrate テープ (フランドールテープ) を対照とした運動耐容能に関する二重盲検比較試験では、運動耐用時間の伸び率は有意に nitroglycerin テープが高く、心電図 ST 偏位の変化を加えた有用度判定でも本剤のほうが優れていた⁹⁾。従って、本薬剤は狭心症の発作予防にかなり有効な薬剤と言える。

2) 急性心筋梗塞における硝酸薬の投与は、20 年前までは低血圧をきたすという理由で禁忌とされてきた。しかし、現在では心筋梗塞の急性期にも硝酸薬は積極的に使われている。急性心筋梗塞に合併した心不全は硝酸薬のきわめてよい適応となる。左室拡張終期圧が 18 mmHg を越える Forrester の II 群・IV 群、特に II 群には効果的であり、

前負荷を減少させるだけでなく心拍出量の増加も期待できる。また、高血圧を合併した場合にも心破裂や梗塞巣の拡大を防止する意味できわめて有用である。これらの場合には効果の発現が速く、血行動態をコントロールしやすい静注薬が血圧を始め血行動態指標をモニターしながら使われることが多い。しかし、静注薬で一応のコントロールがたった後や、緊急を要しないときには本剤のよい適応となる。効果発現には30分以上かかるがその後は8時間以上に渡って安定した血行動態が得られる¹⁰⁾(図2)。また、3日間程度の連用では耐性は出現せず、良好な減負荷効果が見られている¹¹⁾。

3) 慢性心不全に対する減負荷療法としても、硝酸薬は最近特によく使われている。急性のものに対しては増減が可能でコントロールしやすい静注薬がもちいられ、慢性心不全に対しては経口薬や貼付薬が使われる。前述のように前負荷の上昇しているような例に有効で、左室拡張終期圧の低い例では心拍出量はむしろ減少することがある。慢性心不全では当然長期に投与する例が多いが、その場合の耐性や予後に関するデータは十分とはいえない。一応、3カ月程度の継続投与では耐性は生じにくいとされているが、長期的予後の改善については否定的な報告が多い。最近では貼付薬などでは耐性が比較的早く出現するので、夜間は剥した方がよいとする報告もある¹²⁾。本邦でもすでにいくつかの成績が発表されている。宗像らは24例のNYHA機能分類Ⅱ度以上の慢性心不全患者に10mg/日を4週間投与し、17例に機能分類上の改善を認めた¹³⁾。しかし、慢性心不全例にお

ける薬効評価については現在客観的な良い指標がないので、今後の詳細な検討に期待するところが多い。

IV) 副作用

副作用として最も頻度が高いのは、頭痛・頭重感である。これは頭部の血管拡張作用によるものと考えられ、時に悪心・嘔吐を伴うことがある⁶⁾。したがって緑内障を有する例には禁忌とされている。多くの例では頭重感も軽く連用によって消失ないし軽減する例が多いが、アスピリンなどの鎮痛薬を併用する場合もある。血圧低下およびそれによる反射性頻脈もときに経験する。しかしこれらはいずれも副作用というよりはNTG特有の薬理作用にもとづく症状であり、投与量や投与法の工夫によりある程度予防できるものである。また、高用量のnitroglycerinテープの投与を突然中止すると、症状の増悪を認めることがあるので¹⁴⁾、中止の際には徐々に用量を減じ、中断による症状の悪化の防止に務めなければならない。貼付薬では皮膚のかぶれなどが報告されているが、報告者によりその頻度はまちまちで重篤なものではなく、貼付部位をかえるなどの工夫で最小限にとどめることが出来る。硝酸薬の高用量では下痢・メトヘモグロビン形成・精神錯乱などが報告されているが本剤では現在までに報告されていない。また、硝酸薬単独療法を続ける場合、時に浮腫の出現を見ることがあるので、利尿薬の併用も考慮すべきである。

文 献

- 1) Murrell, W.: Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1:80-81, 1:151-152, 1:225, 1879.
- 2) Krantz, J. C. Jr.: Historical background in organic nitrates. *Handbuch der experimentellen pharmakologie*, Ed. by Needleman, P., Vol. 40, pp. 1-12, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1975.
- 3) Itoh, T., Kuriyama, H. and Ueno, H.: Mechanism of the nitroglycerine-induced vasodilation in vascular smooth muscles of the rabbit and pig. *J. Physiol.* 343:233, 1983.
- 4) Ito, Y., Kitamura, K. and Kuriyama, H.: Actions of nitroglycerine on the membrane and mechanical properties of smooth muscles of the coronary artery of the pig. *Br. J. Pharmacol.* 70:197, 1980.

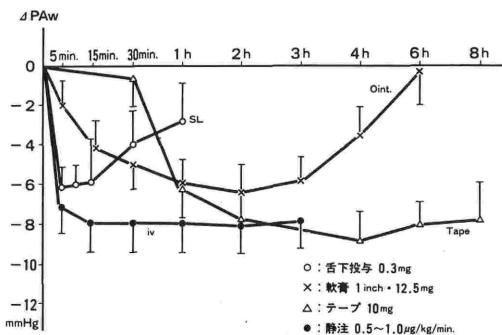


図2 心筋梗塞急性期におけるnitroglycerin各剤型の肺動脈楔入圧に対する効果の時間的推移(mean±SE)。

- 5) 森本紳一郎, 関口守衛, 広沢弘七郎ほか: 健康人における nitroglycerin テープ貼付試験. 第1報, 血漿濃度の推移と心血管系へ及ぼす影響ならびに副作用について. 循環器科, **16**: 290, 1984.
- 6) 桐ヶ谷肇, 谷口興一, 武内重五郎ほか: 虚血性心疾患の運動耐用能に対する nitroglycerin tape の効果. 最新医学, **39**: 2689, 1984.
- 7) 広沢弘七郎, 関口守衛, 本田 喬ほか: ニトログリセリンテープ (NT-1) の狭心症に対する有用性. 新薬と臨床, **35**: 29, 1986.
- 8) 野田省二, 外畑 巖, 稲垣春夫ほか: 多段階 Treadmill 運動試験による Nitroglycerin 貼付薬 (NT-1) の抗労作狭心症薬効評価. 一用量間の二重盲検交叉試験一. 臨床薬理, **18**: 印刷中, 1987.
- 9) 広沢弘七郎, 谷口興一, 関口守衛ほか: Treadmill 運動負荷試験による狭心症患者の運動耐容能に対する Nitroglycerin テープ (NT-1) の効果—ISDN テープを対照とした二重盲検比較試験一. 臨床薬理, **17**: 707, 1986.
- 10) 桐ヶ谷肇, 谷口興一, 武内重五郎ほか: 急性心筋梗塞に対する Nitroglycerin 軟膏と Nitroglycerin Tape の血行動態比較. 臨床薬理, **15**: 107, 1984.
- 11) 田中啓治, 高野照夫, 高田加寿子ほか: ニトログリセリンテープ (NT-1) のうっ血性心不全に対する効果—単回および3日間連続投与による循環動態の観察一. ICU と CCU, **10**: 1113, 1986.
- 12) Flaherty, J. T.: Hemodynamic attenuation and the nitrate-free interval: Alternative dosing strategies for transdermal nitroglycerin. Am. J. Cardiol. **56**:321, 1985.
- 13) 宗像一雄, 高野照夫, 河住 茂ほか: ニトログリセリンテープ (NT-1) のうっ血性心不全に対する慢性効果. Geriat. Med. **24**:1271, 1986.
- 14) 梶山梧朗, 松浦秀夫, 土岡由紀子ほか: NT-1 (ニトログリセリンテープ) の血管攣縮性狭心症に対する臨床効果の検討. 薬理と治療, **14**: 275, 1986.

* * * * *

* * * * *

* * * * *